



دانشگاه شهید چمران اهواز

دانشکده علوم ریاضی و کامپیوتر

پایان نامه کارشناسی ارشد

رشته:

ریاضی کاربردی، گرایش تحقیق در عملیات

عنوان:

مدل های ریاضی رشد تومور و نحوه ی کنترل آن

نگارش:

ساناز نظری

استاد راهنما:

دکتر هادی بصیرزاده

استاد مشاور:

دکتر منصور سراج

بهمن ۱۳۸۹

نام خانوادگی: نظری نام: ساناز
پایان نامه: مدل های ریاضی رشد تومور و نحوه کنترل آن
استاد راهنما: دکتر بصیرزاده استاد مشاور: دکتر سراج
درجه تحصیلی: کارشناسی ارشد رشته: ریاضی کاربردی گرایش: تحقیق در عملیات
محل تحصیل: دانشگاه شهید چمران اهواز دانشکده: علوم ریاضی و کامپیوتر
تاریخ فارغ التحصیلی: ۱۳۸۹/۱۱/۱۱
تعداد صفحات: ۹۴
واژه های کلیدی: کنترل مربع خطی، سرطان، کنترل بهینه، ایمنی درمانی، مدل ریاضی، CDA^+ ، واکسن درمانی
<p>چکیده: مدل های ریاضی برهمکنش ایمنی با سرطان، چارچوبی را برای بررسی دقیق تر و تعیین رژیم درمانی موثر با حداقل اثرات جانبی داروئی فراهم می کند. در این تحقیق ما مدلی را برای بررسی انتخاب کردیم که در سال ۲۰۰۵ توسط پیلیس و همکارانش برای درمان سرطان بدخیم پوست به روش واکسن درمانی ارائه شد. این مدل بر روی نقش سلول های ایمنی NK و CDA^+ در مبارزه با سلول های سرطانی پوست متمرکز شده است. در این مدل از معادلات دیفرانسیلی معمولی (ODE) برای توصیف رشد تومور، پاسخ ایمنی و جزئیات برهمکنش بین آنها، استفاده شده است. در این پروژه بعد از بررسی و حساسیت سنجی مدل انتخاب شده نسبت به متغیرها و پارامترهای مربوطه اش و همچنین نسبت به شرایط اولیه اش، نقاط تعادل را به روش خطی سازی و نموداری بدست آورده و پایداری نقاط تعادل را با حل معادلات ODE بررسی کردیم نتایج بدست آمده نشان داد اگر با واکسن درمانی و با اتخاذ رژیم درمانی مناسب تعداد سلول های سرطانی را به صفر برسانیم (نقطه تعادل تومور صفر) سیستم به حالت پایدار رسیده و بعد از قطع درمان سرطان دوباره عود نخواهد کرد. در غیر این صورت تومور به سرعت به حداکثر میزان خود خواهد رسید و باعث مرگ بیمار خواهد شد. مطالعات قبلی بر روی انسان های مبتلا به سرطان نشان داده در برخی موارد استفاده از یک روش تنها (ایمنی یا شیمی درمانی) ناکارآمد بوده و در بیمار در صورتی بهبودی مشاهده می شود که ترکیبی از هر دو روش برای درمان استفاده شود. در ادامه امکان بکارگیری واکسن درمانی تنها (ایمنی درمانی) برای گریز از اثرات جانبی شیمی درمانی را مورد ارزیابی قرار دادیم و به کمک تئوری کنترل، استراتژی درمانی بهینه ای را برای بیماران مبتلا به سرطان پیشنهاد کردیم و انتظار داریم با استراتژی پیشنهاد شده بیمار با حداقل هزینه درمانی، کمترین صدمه جسمی و روحی و در کمترین زمان به مطلوب ترین سطح ممکن از نظر سلامتی برسد.</p>

فهرست مطالب

۲	فهرست مطالب
۵	پیش‌گفتار
۶	۱ بررسی سرطان از دیدگاه پزشکی
۶	۱.۱ سرطانی شدن سلول
۸	۲.۱ بررسی چند اصطلاح پزشکی
۱۲	۳.۱ روش‌های درمان سرطان
۲۰	۲ مدل‌های ریاضی رشد تومور
۲۰	۱.۲ مقدمه
۲۱	۲.۲ مدل‌های ریاضی رشد تومور
۲۲	۱.۲.۲ مدل‌های تجربی
۲۵	۲.۲.۲ کاربرد معادلات ODE در مدل کردن رشد تومور
۲۸	۳.۲.۲ قواعد مدل کردن جمعیت‌های پویا
۳۶	۴.۲.۲ توسعه مدل‌های جدید بر پایه سیستم‌های مختلف ایمنی
۳۸	۵.۲.۲ مدل‌های تابعی

۳۸	مدل سازی سیکل سلولی	۶.۲.۲
۴۰	مدل های ساختاری	۷.۲.۲
۴۱	مدل انتشاری	۸.۲.۲
۴۲	مدل سازی بر حسب مراحل جهش	۹.۲.۲
۴۴	۳ تئوری کنترل بهینه و کاربرد آن در درمان سرطان	
۴۴	مقدمه	۱.۳
۴۵	فرمول بندی مسائل کنترل بهینه	۲.۳
۴۶	مسئله کنترل بهینه	۳.۳
۴۷	همیلتونین	۱.۳.۳
۴۹	اصل پونتریاگین	۲.۳.۳
۴۹	کنترل بهینه مربع خطی	۴.۳
۵۳	روش های عددی برای کنترل بهینه	۵.۳
۵۴	نقش کنترل بهینه در درمان سرطان	۶.۳
۵۸	۴ واکسن درمانی بر پایه کنترل بهینه	
۵۸	مقدمه	۱.۴
۶۰	مدل ODE واکسن درمانی	۲.۴
۶۴	حساسیت سنجی و ارزیابی مدل	۱.۲.۴
۶۴	شبیه سازی اثر واکسن در درمان سرطان بر روی نمونه انسانی	۲.۲.۴
۶۷	بررسی تاثیر شرایط اولیه در رشد نهایی سلول های سرطانی	۳.۲.۴
۶۹	بررسی دینامیکی مدل	۳.۴

۷۷	کنترل مربعی	۱.۳.۴
۸۲	شبیه‌سازی عددی کنترل بهینه مربعی	۴.۴
۸۵		واژه‌نامه‌ی انگلیسی به فارسی	
۸۷		مراجع	

پیش‌گفتار

بیماری سرطان در سالهای اخیر موضوع بحث بسیاری از محافل علمی بوده است. حتی در کشورهایی مثل آمریکا ۳۰٪ از مردم در طول زندگی خود دچار سرطان می‌شوند و با وجود پیشرفت‌های علمی که تاکنون وجود داشته ۷۰٪ از این افراد مرگ ناشی از سرطان خواهند داشت.

در ایران طی ۲۵ سال گذشته بیشترین سرطانها از نوع پوست، سینه، مثانه، معده و کبد بوده اند. البته بسته به نوع تغذیه، شرایط آب و هوایی و جغرافیایی نوع سرطان شایع در هر ناحیه متفاوت است اما آنچه به وضوح می‌توان دید این است که در تمام نقاط جهان مبارزه با سرطان و حل این معمای پیچیده یکی از مهمترین مسائل روز است. در ابتدا فقط به جنبه پزشکی سرطان و فهم چگونگی ایجاد سرطان توجه نشان داده می‌شد، اما در سال‌های اخیر فرضیه مدل سازی رشد يك تومور سرطانی به کمک علم ریاضی و سپس کنترل رشد سرطان و مهار آن از طریق علم کنترل توجه بسیاری از ریاضی دانان و مهندسين را به خود جلب کرد و تاکنون کارهای بسیار جالب و قابل توجهی در این زمینه انجام شده است. در این پروژه سعی شده است که در ابتدا مفهوم بیولوژیکی سرطان و روش‌های درمان آن مورد بررسی قرار گیرد، سپس انواع مدل‌های ریاضی‌ای که برپایه يك سری اطلاعات پزشکی ارائه شده‌اند را بررسی و میزان تطابق آنها با واقعیت را مورد بحث قرار می‌دهیم و در فصل سوم به کاربرد علم کنترل در بهینه سازی درمان می‌پردازیم، در فصل چهارم روش واکسن‌درمانی به صورت مشروح بررسی و استراتژی بهینه‌ای برای درمان ارائه خواهد شد.

گرچه مدل سازی ریاضی و کنترل درمان هنوز گام‌های نخست خود را می‌پیماید اما تاکنون در بهینه سازی بسیاری از روشهای درمان سرطان مورد استفاده قرار گرفته است.

فصل ۱

بررسی سرطان از دیدگاه پزشکی

۱.۱ سرطانی شدن سلول

تحقیقات پزشکی نشان می‌دهد که در طول پدیده سرطانی شدن یک سلول و مختل شدن دزوکسی ریبونوکلیک اسید^۱ دو ژن دچار تغییر می‌شوند که عبارتند از:

۱. پروتوانکوژن^۲ها

این ژن در تمام سلول‌ها کار تنظیم رشد سلول را برعهده دارد و تکثیر سلولی را کنترل می‌کند.

۲. اونکوژن^۳ها

ژن‌هایی که اگر فعال شوند می‌توانند کار پروتوانکوژن‌ها را مختل کنند و رشد سلول را به هم بزنند و باعث سرطانی شدن شوند [۱].

اما مسئله مهمی که باید در بررسی چگونگی سرطانی شدن یک سلول مورد توجه قرار دهیم، سیکل‌های سلولی است. منظور از سیکل سلولی روندی است که یک سلول طی می‌کند تا زمانی که سلول جدیدی بوجود آید و به چند فاز سلولی به صورت زیر تقسیم می‌شود:

۱- فاز G_1 : در این فاز پروتئین و ریبونوکلیک اسید ساخته می‌شوند و سلول خود را برای ساختن

^۱ DNA

^۲ Proto oncogene

^۳ Oncogene

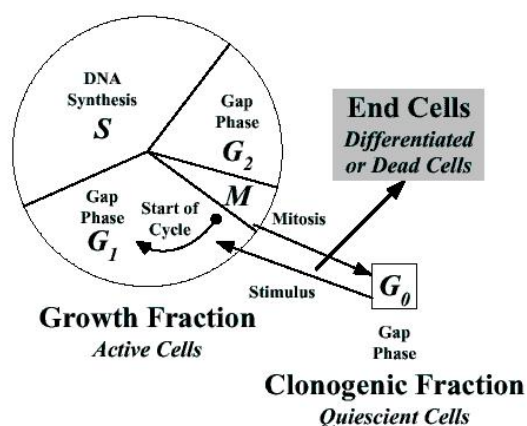
دزوکسی ریبونوکلیئیک اسید آماده می‌کند.

۲- فاز S: در این فاز دزوکسی ریبونوکلیئیک اسید ساخته می‌شود و سپس $2n$ کروموزوم ساخته شده به $4n$ کروموزوم تبدیل می‌شود و سلول برای تقسیم سلولی آماده می‌شود.

۳- فاز G_2 : در این مرحله که حد فاصل بین ساخت دزوکسی ریبونوکلیئیک اسید و تقسیم سلولی می‌باشد عمل ساختن پروتئین ادامه می‌یابد.

۴- فاز M: در این مرحله سلول به دو قسمت تقسیم می‌شود و به هر سلول دختر $2n$ کروموزوم از $4n$ کروموزوم سلول مادر می‌رسد [۲].

در شکل ۱.۱ می‌توانید یک شمای کلی از فازهای سلولی را مشاهده کنید.



شکل ۱.۱: نمایش نمادین سیکل سلولی

همان‌طور که در شکل ۱.۱ مشاهده می‌شود پس از هر سیکل سلولی برخی از سلول‌ها از چرخه تکثیر خارج می‌شوند و اصطلاحاً به فاز G_0 می‌روند و بدون هیچ نوع تکثیری در همان فاز می‌مانند و زندگی می‌کنند [۳].

هدف از بررسی فازهای سلولی این بود که بدانیم ایجاد ناهنجاری در کار هر فاز توسط عوامل

سرطانزا باعث رشد بی‌رویه سلول و تکثیر بیش از حد سلول و ایجاد بافت سرطانی می‌شود و کنترل فازها به درمان سرطان کمک می‌کند.

۲۰۱ بررسی چند اصطلاح پزشکی

متاستاز^۴

منظور از متاستاز این است که چند سلول از بافت سرطانی جدا می‌شود و خود تشکیل منبع جدیدی برای سرطانی شدن می‌دهد. ثابت شده است که همه سلول‌های سرطانی نمی‌توانند متاستاز بدهند و فقط برخی از آنها که یک تغییر خاص ژنتیکی می‌یابند قادر به این کار هستند. سلول‌هایی که از بافت سرطانی جدا می‌شوند به داخل لثف و سپس خون راه می‌یابند و با استفاده از یک نوع پروتئین طبیعی به نام لامینین^۵ که ۶ بازو دارد خود را به جداره داخل مویرگ‌ها می‌چسبانند. پس از استقرار سلول سرطانی در خون این سلول دیواره مویرگ را می‌شکافد و به هر بافتی دیگر داخل می‌شود و ایجاد توده سرطانی می‌کند که این پدیده را متاستاز گویند [۴].

مسمومیت^۶

استفاده از برخی داروهای ضد سرطانی پس از مدتی تولید مسمومیت می‌کند و بافت نسبت به استفاده از آن داروی خاص حساس می‌شود. مسئله مسمومیت بیشتر در روش‌های شیمی درمانی مورد بحث قرار می‌گیرد. بطور کلی استفاده بدون خطر از داروهای شیمیایی نیازمند آگاهی از روش‌های متابولیسم دفع آنها از بدن می‌باشد و تعدیل دُز باعث کاهش مسمومیت خواهد شد [۳].

^۴ Metastasis

^۵ Laminin

^۶ Toxicity

آنتی ژنیسته^۷

منظور از آنتی ژنیسته در يك بافت سرطانی میزان تفاوت‌هایی است که آن بافت با يك بافت معمولی در بدن دارد. مسلماً هر چه مقدار آنتی ژنیسته يك بافت سرطانی بالاتر باشد شاخص‌های زیادتری برای تشخیص آن بافت از بافتهای معمولی وجود خواهد داشت بنابراین شناخت و درمان تومور راحت‌تر خواهد بود [۵].

انواع سلول‌های ایمنی بدن

الف: سلول‌های غیر اختصاصی مانند سلول‌های NK و ماکروفاژها

نخستین خط دفاعی در برابر هجوم میکروروب‌ها به بدن است. این مکانیسم دفاعی در برابر اغلب میکروبها یکسان عمل می‌کند و نمی‌تواند میکروب‌های مختلف را از یکدیگر شناسایی کند. در دهه ۱۹۷۰ از روش ایمنی درمانی برای درمان تومورها استفاده نمی‌کردند زیرا شیمی درمانی نتایج بهتری را به همراه داشت. علت ناموفق بودن اولیه ایمنی درمانی تلاش برای شبیه سازی سلول‌های ایمنی غیر اختصاصی بدن بود.

ب: سلول‌های اختصاصی مانند سلول‌های $CD4^+$ و $CD8^+$

میکروب‌هایی که از تاثیر دفاع غیر اختصاصی در امان مانده‌اند، سرانجام با دفاع اختصاصی رو به رو می‌شوند. در دفاع اختصاصی گروهی از گلوبول‌های سفید به نام لنفوسیت فعالیت دارند. لنفوسیت‌ها به طور اختصاصی عمل می‌کنند یعنی یک نوع میکروب خاص را از سایر میکروب‌ها شناسایی و با آن مبارزه می‌کنند. برای مثال یک لنفوسیت ممکن است آنتی ژن روی ویروس اریون را شناسایی کند، در حالی که لنفوسیت دیگر آنتی ژن خاص را در باکتری مولد کزاز مورد شناسایی قرار دهد. لنفوسیت نیز مانند سایر سلول‌های موجود در خون، از سلول‌هایی به نام سلول‌های بنیادی در

^۷ Antigenicity

مغز استخوان منشا می‌گیرند. سلول‌های حاصل از سلول‌های بنیادی، لنفوسیت‌های نابالغ هستند. بنابراین باید برای شناسایی و مقابله با عوامل بیماری‌زا آمادگی لازم را کسب کنند و به عبارتی تکامل یابند. عده‌ای از این لنفوسیت‌های نابالغ در مغز استخوان تکامل پیدا می‌کنند و سلول‌های تخصص یافته‌ای به نام لنفوسیت B به وجود می‌آورند. سایر لنفوسیت‌های نابالغ مغز استخوان از طریق تیموس (غده‌ای در پشت استخوان جناغ سینه و در جلوی نای) منتقل شده، در این اندام بالغ می‌شوند و سلول‌های تخصص یافته‌ای به نام لنفوسیت T را به وجود می‌آورند.

لنفوسیت‌های T از طریق ترشحات سلول‌های مختلف، گیرنده‌های آنتی ژن و نیز شاخص‌های غشایی را بروز می‌دهند. شاخص‌های غشایی که روی لنفوسیت‌های T قرار دارند بسیار متنوع هستند این شاخص‌های پروتئینی را که منجر به شناخت رده‌ها و همچنین زیر رده‌های سلول‌های سیستم ایمنی بدن می‌شوند را CD^۸ می‌گویند. به علت تنوع این شاخص‌ها آن‌ها را با عدد از یکدیگر تمیز می‌دهند. پس از شاخص‌های CD^۱، CD^۲ و CD^۳، شاخص‌های CD^۴ و CD^۸ روی لنفوسیت‌های T بارز می‌شوند. در مرحله بعدی دسته‌ای از لنفوسیت‌های T شاخص CD^۸ را از دست داده ولی شاخص CD^۴ را حفظ می‌نمایند به این دسته از لنفوسیت‌های T، $TCDC4^{+}$ می‌گویند که از نظر عملکردی به نام لنفوسیت‌های T یاریگر (یا Th^۹) نامیده می‌شوند. دسته‌ی دیگر از لنفوسیت‌های T به عکس شاخص CD^۴ را از دست داده ولی شاخص CD^۸ را حفظ می‌نمایند که به نام لنفوسیت‌های $TCDC8^{+}$ نامیده می‌شوند که از نظر عملکردی لنفوسیت‌های کشنده یا CTL^{۱۰} نامیده می‌شوند.

^۸ Cluster of differentiation

^۹ T helper

^{۱۰} Cytotoxic T lymphocyte

سایتوکین ها

به کلیه مولکول هایی که از سلول های ایمنی و نیز سایر سلول های بدن ترشح شده و باعث تحریک، القا یا مهار پاسخ ایمنی بدن می شوند، سایتوکین می گویند. به دسته ای از سایتوکین ها که ماکروفاژها یا سلول های بیگانه خوار در اثر تحریک غیر اختصاصی ترشح می کنند، منوکین می گویند. سایتوکین هایی که از لنفوسیت ها در اثر تحریک اختصاصی ترشح می شوند و قادرند که در تنظیم رشد و دگرگونی جمعیت های مختلف لنفوسیتی موثر باشند که به آن لنفوکین می گویند. سایتوکین ها به چهار گروه تقسیم می شوند:

- محرک ایجاد کلنی (CSF)^{۱۱}
- اینترلوکین ها (ILs)^{۱۲}
- اینترفرون (INFs)^{۱۳}
- بقیه سایتوکین ها مانند $TGF-\beta$ ^{۱۴} و TNF^{۱۵}

^{۱۱} Clony stimulating factors

^{۱۲} Interleukins

^{۱۳} Interfrons

^{۱۴} Transformin growth factor β

^{۱۵} Tumor necrosis factor

۳۰۱ روش‌های درمان سرطان

اولین مرحله در بررسی يك مورد سرطانی نمونه برداری کوچکی از بافت یا اصطلاحاً بیوپسی^{۱۶} بافت می باشد و این نمونه بیوپسی شده توسط يك پاتولوژیست مورد بررسی قرار می‌گیرد. دومین مرحله این است که میزان وخامت تومور معین می‌شود. برای این کار عموماً از سه حرف TNM استفاده می‌شود، (T) یعنی تومور اولیه، (N) به معنای درگیری غدد لنفاوی مجاور و (M) به معنای متاستاز است [۵].

براساس بررسی‌های اولیه تومور و تعیین میزان وخامت تومور می‌توان یکی از روش‌های زیر را برای درمان مورد استفاده قرار داد.

جراحی

روش درمانی انتخابی در اکثر تومورهای توپر و محدود، بریدن و برداشتن آن تومور می‌باشد. اما از آن جایی که بسیاری از تومورهای بدخیم قبل از تشخیص تشکیل متاستازهای میکروسکوپی داده‌اند عموماً عمل جراحی با يك روش درمانی دیگر همراه می‌شود و با این کار از عوارض جراحی کاسته می‌شود.

در دهه اخیر وسایل بسیار مجهزی برای جراحی ارائه شده که از جمله می‌توان به جراحی رادیویی اشاره کرد. در این نوع جراحی مریض را در دستگاهی که دارای يك محفظه کروی حاوی چندین بیم پرتاب اشعه است قرار می‌دهند و سپس با معین کردن محل دقیق تومور از طریق عکسبرداری سعی می‌کنند جهت بیم‌ها را چنان تعیین کنند که محدوده توموری را به طور دقیق نشانه بگیرد.

^{۱۶} Biopsy

پرتو درمانی^{۱۷}

یکی از روش‌های درمان سرطان پرتودرمانی یا رادیوتراپی می‌باشد. در این روش با دادن اشعه به مریض، الکترون‌های مولکول‌های هدف جدا می‌شود و سپس این الکترون‌های آزاد به طور مستقیم یا غیرمستقیم با دزوکسی ریبونوکلیک اسید واکنش می‌دهد (تشکیل رادیکال‌های آزاد) و این امر باعث از بین بردن توانایی تکثیر سلولی می‌شود.

پرتو درمانی به چند طریق صورت می‌گیرد که عبارتند از:

۱- پرتودرمانی به کمک امواج الکترومغناطیسی مثل اشعه x یا گاما

۲- بخارات ذره‌ای مثل الکترون‌ها

از پرتودرمانی با اشعه x یا گاما برای درمان تومورهای احشایی استفاده می‌شود چون عمق نفوذ زیادی دارند. اما بخارات ذره‌ای سریع در سطح بافت پخش شده و انرژی‌شان مصرف می‌شود. بنابراین برای درمان تومورهای سطحی به کار می‌روند.

هرگاه به محدوده‌ای که تومور وجود دارد اشعه داده شود هم سلول‌های عادی و هم سلول‌های توموری آن ناحیه تحت تاثیر قرار می‌گیرد اما سلول‌های عادی توانایی ترمیم بیشتری دارند در حالی که سلول توموری نمی‌تواند این کار را بکند. بنابراین تعداد سلول‌های توموری کمتر می‌شود. پرتودرمانی عموماً به عنوان یک درمان کمکی همراه با جراحی و شیمی درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

شیمی درمانی^{۱۸}

داروهای شیمی‌درمانی به دو دسته اصلی تقسیم‌بندی می‌شوند:

الف) داروهای وابسته به سیکل سلولی

^{۱۷} Radiotherapy

^{۱۸} Chemotherapy

ب) داروهای غیروابسته به سیکل سلولی

تمام داروهای شیمیایی که در روش شیمی‌درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرند، دو خاصیت بسیار مهم دارند که عبارتند از:

۱- از بین بردن سلول‌هایی از بدن که سرعت رشد بالایی دارند. بنابراین این داروها علاوه بر آن که سلول‌های توموری را از بین می‌برند بر روی سلول‌هایی مانند رشد مو که رشد سریع دارند نیز می‌توانند اثر بگذارند.

۲- اگر تعدادی از سلول‌های سرطانی به صورت غیرفعال درآمده باشند و وارد فاز G_0 شده باشند، بخش عمده‌ای از داروهای مورد استفاده در شیمی‌درمانی وابسته به سیکل سلولی به عنوان محرک، این سلول‌ها را از فاز G_0 به چرخه تکثیر برگردانده و سپس آنها را از بین می‌برند.

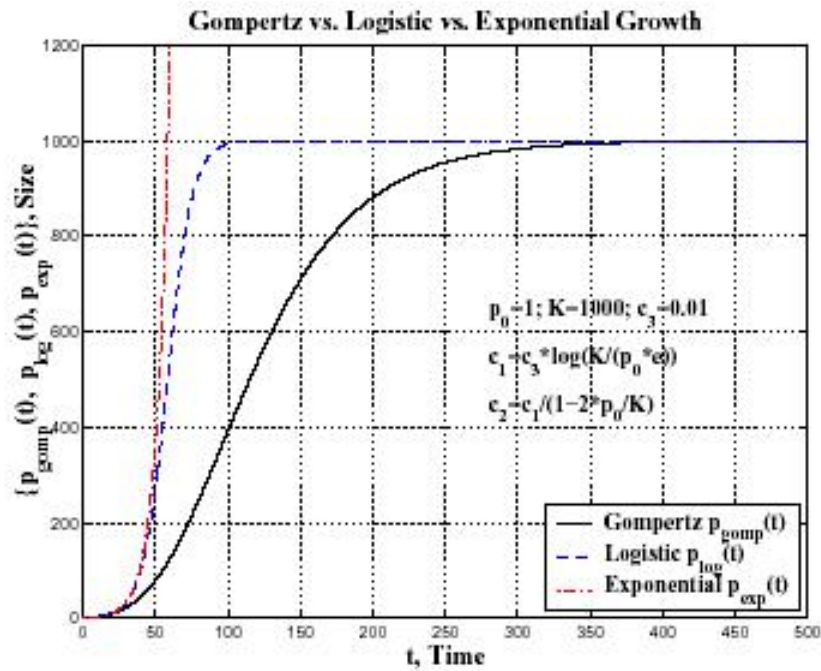
بسیاری از سرطان‌ها پیش از تشخیص تشکیل کانون‌های متاستاتیک داده‌اند و برای تومورهایی که متاستاز می‌دهند شیمی‌درمانی بهترین روش درمان است.

برای بررسی بیشتر روش شیمی‌درمانی بهتر است کمی در مورد روند رشد تومور بحث شود. تومورهایی که سریع رشد می‌کنند قبل از تشخیص بالینی ۳۰ برابر بزرگتر شده‌اند. شکل ۲.۱ با تقریب خوبی رشد تومور (گومپرتزین، لوجستیک و نمائی)^{۱۹} را نشان می‌دهد.

در ابتدا سلول‌های توموری با سرعت بسیار زیادی رشد و تکثیر می‌یابند، اما پس از مدتی به دلیل عواملی مثل مرگ سلولی و یا وارد شدن به فاز G_0 (که در بخش‌های قبل بررسی شد) رشد و تکثیر سلولی کم می‌شود و در نهایت سرعت رشد سلول و مرگ و میر با هم یکی می‌شود.

اگر تومور در مرحله‌های پایانی باشد و سرعت رشدش کم باشد تشخیص و درمان آن توسط روش‌های معالجه سرطان مشکل می‌شود اما این مشکل را شیمی‌درمانی حل می‌کند بدین ترتیب استفاده از شیمی‌درمانی باعث می‌شود همان‌طور که گفته شد سلول‌هایی که به فاز G_0 رفته‌اند و تکثیر ندارند

^{۱۹} Gompertz, Logistic, Exponential



شکل ۲.۱: نمایش رشد تومور در مدل گومپرتزین، لوجستیک و نمایی

دوباره به چرخ سلولی بازگردند و بنابراین تکثیرشان زیاد شود و بدین ترتیب شناسایی سلول سرطانی و از بین بردن آن راحت تر می‌شود [۳].

متأسفانه مهمترین عامل بازدارنده در شیمی درمانی این است که پس از استفاده یک دارو برای مدت طولانی، بدن نسبت به آن دارو مقاوم می‌شود و حساسیت خود را از دست می‌دهد. برای حل این مشکل عموماً از شیمی درمانی چند دارویی استفاده می‌شود که اگر بدن نسبت به یک دارو حساس شود داروی دیگر جای آن را می‌گیرد [۶].

هورمون درمانی

تعدادی از سرطان‌ها بویژه سرطان سینه و پروستات نسبت به دست‌کاری محیط هورمونی اطرافشان بسیار حساس هستند این هورمون‌ها وارد سیتوپلاسم و هسته می‌شوند و دزوکسی ریبونوکلیک اسید را تحت تأثیر قرار می‌دهند لذا با اصلاح محیط هورمونی، این سرطان را تا حد بسیار زیادی می‌توان

بهبود بخشید [۵].

ایمنی درمانی^{۲۰}

این روش درمان نوعی تحریک سیستم ایمنی بدن علیه سلول‌های توموری می‌باشد. یکی از راه‌هایی که برای درمان بیماران مبتلا به سرطان وجود دارد بهبود سیستم ایمنی بدن به گونه‌ای است که قدرت دفاعی بدن بیمار در برابر سلول‌های توموری بالا برود. مهاجمین خارجی بدن انسان از قبیل باکتری‌ها و سرطان‌ها از سیستم دفاعی بدن گریزانند و به صورت یک تهدید ناشناخته باقی می‌مانند. بعضی تومورها قادرند یک نوع سد در اطراف خود ایجاد کنند و سلول‌های دفاعی را متوقف نمایند تا این سلول‌ها نتوانند با تخریب تومور به صورت حمله هماهنگ بر روی سلول‌های غیرطبیعی عمل نمایند. علاوه بر این سلول‌های سرطانی می‌توانند با ایجاد اختلال، مانع فعال‌سازی سلول‌های دفاعی بدن شوند. در ایمنی درمانی به سلول‌های دفاعی بدن برای از بین بردن سلول‌های توموری کمک می‌شود. انواع روش‌های ایمنی درمانی به شرح زیر است:

ایمنی درمانی فعال

الف) واکسیناسیون با سلول‌های توموری یا آنتی‌ژن توموری

تزریق سلول‌های توموری کشته شده و یا اشعه دیده، همراه با adjuvant‌های غیراختصاصی می‌باشد. adjuvant‌ها به موادی گفته می‌شود که همراه با آنتی‌ژن مصرف می‌شوند و باعث افزایش قدرت آنتی‌ژن همراه با افزایش قدرت پاسخگویی بدن می‌شوند (معادل کاتالیزر در واکنش‌های شیمیایی)، این مواد همراه با واکسن برای افزایش پاسخ بدن به کار می‌روند [۷]. اگر در چنین شرایطی آنتی‌ژن‌ها قادر به تحریک سیستم ایمنی بدن باشند لنفوسیت‌ها را به شدت فعال کرده، خاطره ایمنی ایجاد کرده و تومورها را محدود می‌نمایند. مشکل موجود در این زمینه این است که تومورها، آنتی‌ژن توموری

^{۲۰} Immunotherapy

را خوب ارائه نمی‌دهند. امروزه تلاش بسیار صورت می‌گیرد تا واکسیناسیون بر علیه تومورها را کارآمدتر کنند.

(ب) استفاده از سایتوکین‌ها و یا محرک‌ها در درمان تومور

می‌توان بوسیله سایتوکین‌ها که سبب تحریک و تمایز لنفوسیت‌های T و سلول‌های NK می‌شوند ایمنی سلول و ایمنی ذاتی را تقویت کرد. همان‌طور که گفته شد سلول‌های سرطانی پاسخ‌های ایمنی ضعیفی را ایجاد می‌کنند. دو روش برای تقویت این پاسخ‌ها مورد بررسی است. اول تامین کمک محرک^{۲۱} برای سلول T یاریگر اختصاصی تومور، دوم تامین سایتوکین‌هایی که قادر به رشد و فعال نمودن سلول‌های T باشند. به عنوان مثال با انتقال ژن‌های تولید کننده اینترلوکین-۲ (IL-۲) به سلول‌های تومور و انتقال آن به فرد، اینترلوکین-۲ توسط سلول‌های سرطانی ایجاد می‌شود که مستقیماً لنفوسیت T مختص تومور را فعال می‌کند. تجویز اینترلوکین-۲، تعداد لنفوسیت‌های T و B و سلول‌های NK را افزایش می‌دهد. علاوه بر آن NK ها را تبدیل به لنفوسیت‌های کشنده تومور می‌کند که قدرت تومورکشی بسیار قوی دارند. علیرغم اثرات فوق، مقادیر بالای اینترلوکین-۲ اثرات سمی داشته و باعث تب و شوک عروقی می‌شود.

ایمنی درمانی غیرفعال یا اکتسابی

در این روش از انتقال سلول‌های T و آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد تومور به بیماران استفاده می‌کنند. ایمنی درمانی غیرفعال بر علیه تومورها سریع است اما پاسخ ایمنی طولانی ایجاد نمی‌کند.

(الف) انتقال سلول برای درمان

ایمنی درمانی در اینجا بدین صورت است که لنفوسیت‌های بیماران مبتلا به تومور، تکثیر شده و در محیط کشت با سلول‌های سرطانی کشت داده می‌شوند سپس آن‌دسته از لنفوسیت‌ها که قدرت پاسخ‌دهی به آنتی‌ژن توموری پیدا کرده‌اند مجدداً به بدن بیمار تزریق می‌شود. در روش دیگر

^{۲۱} Costimulatory

سلول‌های NK را در محیط کشت با مقادیر زیادی اینترلوکین-۲ مجاورت داده تا به سلول‌های کشنده توموری LAK^{۲۲} تبدیل شوند سپس آنها را به بدن بیمار برمی‌گردانند. تلفیق روش‌های فوق با شیمی‌درمانی اثرات بسیار موثری در درمان سرطان دارد.

(ب) درمان با آنتی‌بادی ضد تومور

با کشف آنتی‌بادی مونوکلونال^{۲۳}، امید زیادی به درمان تومورها با آنتی‌بادی‌های ضد آنها می‌رفت. مصرف این آنتی‌بادی‌ها در کوتاه مدت کاربرد دارد تا بتواند مکانیسم‌های اجرایی نظیر فاگوسیتوز^{۲۴} (بیگانه‌خوار) را فعال کند. از طرف دیگر رشد سلول‌هایی که آنتی‌ژن توموری عرضه نمی‌کنند، مشکل دیگری است که امروزه ایده‌های جدیدی در این باره ارائه شده است. روش دیگر استفاده از آنتی‌بادی‌های ضد توموری برای خارج کردن سلول‌های توموری از مغز استخوان است. بدین ترتیب که مغز استخوان بیمار را گرفته با آنتی‌بادی‌های فوق مجاورت داده و با حذف سلول‌های سرطانی بقیه مغز استخوان، بعد از آنکه بیمار تحت تاثیر دُزهایی از اشعه و شیمی‌درمانی قرار گرفت دوباره به بیمار تزریق می‌شود تا سیستم خون‌ساز نابود شده، توسط مغز استخوان خود فرد بازسازی شود.

گرما درمانی^{۲۵}

در این روش که عموماً نوعی روش درمانی مکمل محسوب می‌شود سعی می‌شود با استفاده از دستگاه‌های عکس برداری مثل سیتی اسکن^{۲۶} یا ام آر آی^{۲۷} مکان و مرز دقیق تومور را شناسایی کرده و سپس تومور را به عنوان یک سیستم ریاضی در نظر می‌گیرد که ورودی آن نوعی اشعه گرمازا است و خروجی سیستم دمای نقاط مختلف بدن می‌باشد. که توسط یک سری حس گر کوچک که روی بدن کار گذاشته شده اندازه گیری می‌شود و با دمای دلخواه پزشک مقایسه می‌گردد و نهایتاً

^{۲۲} Lymphokin Activated Killer

^{۲۳} monoclonal

^{۲۴} Phagocytosis

^{۲۵} Hyperthermia

^{۲۶} CTscan

^{۲۷} MRI

يك سیستم کنترل کننده عمل تنظیم مناسب را انجام می‌دهد تا خطای خروجی سیستم فوق می‌نیمم شود [۸].

درمان توسط تزریق باکتری

در این روش ویروس به درون سلول توموری تزریق می‌شود. این ویروس‌ها از طریق گیرنده‌های جداره سلول توموری جذب می‌شوند و در درون سلول شروع به تکثیر سریع می‌کنند سپس جداره سلول توموری را منفجر می‌کنند و ویروس‌های تکثیر شده به سلول‌های توموری مجاور می‌روند و انهدام سلول ادامه می‌یابد و پس از اتمام درمان، سلول‌های باقی مانده توسط سیستم ایمنی دفع می‌شود [۹].